

F2

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
8. Februar 2001 (08.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/08682 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/44**

Schöne Aussicht 11, 61203 Reichelsheim (DE). **SZE-  
LENYI, Istvan**; Händelstrasse 32, 90571 Schwaig (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/07356

(22) Internationales Anmeldedatum:  
29. Juli 2000 (29.07.2000)

(81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AU, BG, BR, BY, CA,  
CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ,  
LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR,  
UA, UZ, YU, ZA.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE).

(30) Angaben zur Priorität:  
60/147,033 3. August 1999 (03.08.1999) US

**Veröffentlicht:**

(71) **Anmelder**: ASTA MEDICA AG [DE/DE]; An der  
Pikardie 10, 01277 Dresden (DE). **BAYER AG** [DE/DE];  
51368 Leverkusen (DE).

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(72) **Erfinder**: **ENDLER, Gabriele**; Friedewaldstrasse 15A,  
01640 Coswig (DE). **LEHMANN, Holger**; Michels-  
bergstrasse 6A, 50765 Köln (DE). **LOBISCH, Michael**;

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.



(54) **Title**: USE OF FLUPIRTINE FOR ALLEVIATING PAIN CAUSED BY DEGENERATIVE JOINT DISEASES IN DOGS  
AND CATS

(54) **Bezeichnung**: VERWENDUNG VON FLUPIRTIN ZUR LINDERUNG VON SCHMERZEN BEI DEGENERATIVEN GE-  
LENKERKRANKUNGEN VON HUNDEN UND KATZEN

(57) **Abstract**: The invention relates to the use of flupirtine or the pharmaceutically acceptable salts thereof for treating pain caused  
by degenerative joint diseases that can be accompanied by inflammations in dogs and cats. The inventive substances are also used  
to prevent such pain from becoming chronic.

(57) **Zusammenfassung**: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Flupirtin oder dessen pharmazeutisch verwendba-  
ren Salze zur Behandlung von Schmerzen sowie Prävention einer Schmerzchronifizierung bei degenerativen Gelenkerkrankungen,  
die mit Entzündungen einhergehen können, von Hunden und Katzen.

WO 01/08682 A2

## VERWENDUNG VON FLUPIRTIN ZUR LINDERUNG VON SCHMERZEN BEI DEGENERATIVEN GELENKERKRANKUNGEN VON HUNDEN UND KATZEN

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Flupirtin oder dessen pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Behandlung von Schmerzen sowie Prävention einer Schmerzchronifizierung bei degenerativen Gelenkerkrankungen von Hunden und Katzen, die mit Entzündungen einhergehen können.

Unter degenerativen Gelenkerkrankungen werden nicht-entzündliche Gelenkerkrankungen verstanden. Im englischsprachigen Raum werden diese Erkrankungen als "degenerative joint diseases" (DJD) bezeichnet. Degenerative Gelenkerkrankungen treten besonders bei Hunden und auch bei vielen alten Katzen auf. Durch den langsam fortschreitenden Verlust des Gelenkknorpels entsteht eine zunehmende und mit Schmerzen einhergehende Einschränkung in der Beweglichkeit des betroffenen Gelenks. Als Vorstufe dieser Gelenkerkrankungen gelten bei Hunden und Katzen z.B. Hüftgelenkdysplasie (Wachstumsstörung), Patelle-Luxation (Ausrenkung der Kniescheibe bzw. Kniescheibenvorfall). Diese Vorstufen der degenerativen Gelenkerkrankungen sind ebenfalls schmerzhaft, auch wenn noch keine Knorpelschädigung vorliegt. Es treten bei Hunden des öfteren auch Bänderdehnungen, Bänderrisse (z.B. Kreuzbandriß) oder Meniskusschäden auf, die zum einen mit Schmerzen einhergehen und zum anderen einen erneuten Kniescheibenvorfall begünstigen.

Die degenerativen Gelenkerkrankungen gehen grundsätzlich mit Schmerzen einher. Gelegentlich treten akute entzündliche Schübe auf. Es gibt jedoch diesbezüglich Unterschiede zwischen Mensch und Hund, denn diese entzündlichen Reaktionen verlaufen bei Hunden in einer deutlich abgemilderten Form (z.B. kaum feststellbare Schwellungen beim Hund, sehr ausgeprägte Schwellungen beim Menschen).

Es gibt weitere schmerzhafte Erkrankungen beim Tier, die partiell mit degenerativen Veränderungen in den Gelenken einhergehen. Hierzu gehören beispielsweise die Dackellähme oder das Cauda-equina-Syndrom. Beim letzteren handelt es sich um das sog. "Pferdeschweif-Syndrom", von dem vorwiegend Hunde großer Rassen (wie Schäferhund) betroffen sind. Ursache der Schmerzen sind in der Verengung des Wirbelsäulenkanals durch den partiellen Vorfall der knorpeligen Wirbelsäulenscheibe.

Auch bei der Instabilität im Lumbosakralgelenk treten Schmerzen auf, deren Ursache durch Bänderdehnung zu erklären ist.

In der Behandlung der chronischen Schmerzen werden Medikamente mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen eingesetzt.

So werden auch Corticosteroide, die ihrem Wirkungsmechanismus entsprechend auch bei Tieren schwerwiegende Nebenwirkungen auslösen, angewandt.

Am häufigsten werden jedoch nicht-steroidale Entzündungshemmer (non-steroidal anti-inflammatory drugs = NSAIDs) und sogenannten knorpelschützende / protektive (chondroprotektive) Medikamente eingesetzt.

Zu den knorpelprotektiven Substanzen gehören polysulfatiertes Glycosaminglykan und die Kombination von Chondroitin und Glukosamin. Polysulfatiertes Glycosaminglykan wird intramuskulär oder intraartikulär (direkt ins Gelenk hinein) gegeben.

Die Wirksamkeit dieser Mischung ist nicht nur in der humanmedizinischen sondern auch in der veterinär-medizinischen Literatur umstritten (Deal, CL, RW Moskowitz. Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. – The role of glucosamine, chondroitin sulfate, and collagen hydrolysate. Rheumatic Disease Clinics of North America 25:379-782, 1999; DeHaan, JJ, Goring, RL, BS Beale und in Evaluation of polysulfated glycosaminoglycan for the treatment of hip dysplasia in dogs. Vet. Surg. 23:177-181, 1994).

Chondroitin und Glukosamin werden entweder als Monosubstanz (Glukosamin) oder in Kombination oral angewandt. Ihre Wirksamkeit ist bis heute in keiner

kontrollierten klinischen Studie sowohl bei Menschen als auch bei Tieren belegt (Leffler, CT, AF Philippi, SG Leffler, JC Mosure, PD Kim. Glucosamine, chondroitin, and magnesium ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Military medicine* 164:85-91, 1999).

Auch wenn die knorpelprotektiven Substanzen unter in vitro Bedingungen therapeutisch gesehen günstige Effekte zeigt, sind diese Wirkungen unter therapeutischen Bedingungen (in vivo) nicht unter Beweis gestellt worden.

(Bassler, C, L Rovati, P Franchimont. Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis & Cartilage* 6:427-434, 1998).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es kein Medikament, das die Destruktion des Knorpels verhindern könnte.

In Zukunft werden die destruktiven Vorgänge mit solchen Substanzen behandelt, die an der Pathogenese der Osteoarthrose kausal beteiligt sind und somit das Fortschreiten der Destruktion des Knorpels und des Knochens aufhalten können. Zahlreiche experimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, daß  $\text{TNF}\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) eine zentrale Rolle in der Entstehung der degenerativen Gelenkveränderungen spielt. Osteoarthrose geht immer mit Destruktion des Knorpels und des Knochens einher. In der Osteoarthrose wandern vermehrt neutrophilen Granulozyten in das Gelenk, die  $\text{TNF}\alpha$  freisetzen. Weiterhin findet eine vermehrte Bildung von neuen Gefäßen unter dem Einfluß von  $\text{TNF}\alpha$  statt. Infolge dessen wird das Wachstum des knorpel- bzw. knochenschädigenden Gewebes gefördert (Paleolog, E. Target effector role of vascular endothelium in the inflammatory response: insights from the clinical trial of anti- $\text{TNF}\alpha$  antibody in rheumatoid arthritis. *Mol. Pathol.* 50:225-233, 1997). In klinischen Studien ist eindeutig unter Beweis gestellt worden, daß Neutralisation von  $\text{TNF}\alpha$  entweder durch gegen  $\text{TNF}\alpha$  gerichtete monoklonale Antikörper (anti-TNF mABs) oder durch Verwendung von löslichen  $\text{TNF}\alpha$  - Rezeptoren (soluble TNF receptor fusion proteins: sTNFR-IgGs) nicht nur die akuten Symptome (z.B. Gelenkschwellung)

sondern auch die stets fortschreitenden Knorpel- und Knochendestruktion unterdrückt werden können (Fenner, H. Immunpharmakologisches Profil und therapeutische Perspektiven von anti-TNF $\alpha$  – Therapien. Zeitschrift. Rheumatol. 57:294-297, 1998; Moreland, L.W. Soluble tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein (Enbrel) as a therapy for rheumatoid arthritis. Rheum Dis. Clin. N. A. 24:579-591, 1998). Demzufolge ist es durchaus vorstellbar, daß die Ausbildung der destruktiven Knorpel- und Knochenveränderungen durch den Einsatz von anti-TNF mABs und sTNFR-IgGs verhindert werden könnte.

In der Tiermedizin werden zur Behandlung von chronischen Schmerzen überwiegend NSAIDs verordnet. Derzeit kommen hierbei insbesondere folgende Wirkstoffe zur Anwendung: Aspirin, Carprofen, Ketoprofen, Piroxicam, Naproxen und Meclofenamic (Papich, G. M., Hardie E. M., Management of chronic pain).

Es gibt aber zahlreiche Hinweise darauf, daß die nicht-steroidalen Entzündungshemmer zwar die Schmerzen zu lindern vermögen, jedoch die Knorpeldestruktion eher fördern (Wang, B, Yao, Y-Y, Chen M-Z. Effects of indometacin on joint damage in rat and rabbit. Acta Pharmacol Sinica 19:70-73, 1998; Rainsford, KD, Ying, C, Smith FC. Effects of meloxicam, compared with other NSAIDs, on cartilage proteoglycan metabolism, synovial prostaglandin E<sub>2</sub>, and production of interleukins 1, 6 and 8, in human and porcine explants in organ culture. J. Pharm. Pharmacol. 49:991-8, 1997; van der Berg, WB. Impact of NSAID and steroids on cartilage destruction in murine antigen induced arthritis, J. Rheumatol. 27 (Suppl.):122-3, 1991; Brandt, KD, Slowman-Kovacs, S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in treatment of osteoarthritis. Clin. Orthopaed. Relat. Dis. 213:84-91, 1986; Palmowski, MJ, KD Brandt. Aspirin aggravates the degeneration of canine joint cartilage caused by immobilization. Arthritis Rheum. 25:1333-1342, 1982).

Bekanntlich bewirken NSAIDs als Hemmstoffe der Cyclooxygenase durch Verschiebung des Arachidonsäure-Metabolismus eine Vermehrung von Leukotrienen, die die degenerativen Prozesse zu fördern vermögen (Brune, K,

Aehringhaus, U, Peskar, B.A. Pharmacological control of leukotriene and prostaglandin production from mouse peritoneal macrophages, Agents Actions 14:729-34, 1984; Achterrath-Tuckermann, U., Th. Simmet, W. Luck, I. Szelenyi, B. A. Peskar. Inhibition of cysteinyl-leukotriene production by azelastine and its biological significance. Agents Actions 24: 217-223 (1988).

Außerdem sind NSAIDs von schwerwiegenden gastrointestinalen und anderen unter Umständen lebensbedrohlichen Nebenwirkungen behaftet (Forsyth, SF, Guilford, WG, Haslett, SJ, Godfrey, J. Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs. J. Small Animal Practice 39:421-4, 1998).

In den vergangenen Jahren wurden zwei Subtypen von Cyclooxygenasen (COX) entdeckt: COX-1 und COX-2. Das COX-1-Enzym ist ein sog. „house-keeping“ Enzym, dessen Aufgabe es unter anderem ist, für den Schutz der gastrointestinalen Mukosa sowie für die Aufrechterhaltung der erforderlichen renalen Durchblutung zu sorgen und eine ausreichende Blutzirkulation aufrecht zu erhalten.

Demgegenüber wird das COX-2-Enzym erst durch verschiedene Faktoren induziert und ist für die entzündlichen Vorgänge verantwortlich.

Nachdem alle bisher bekannten NSAIDs keine therapeutisch-relevante Selektivität für COX-2 aufweisen, sondern beide Enzyme beinahe gleich stark hemmen, braucht man sich nicht wundern, daß auch bei den in neuerer Zeit eingeführten NSAIDs gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten.

Selektive COX-2-Inhibitoren, die das sog. „house-keeping“ Enzym COX-1 und damit die Prostaglandin-Synthese im gastrointestinalen Trakt nicht hemmen, führen nicht zu gastrointestinalen Schädigungen.

NSAIDs wie Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Carprofen, Diclofenac, Meclofenamsäure, Piroxicam, Meloxicam sind jedoch keine selektiven COX-2-Hemmer.

Einigen Untersuchungen zufolge soll Meloxicam COX-2 selektiv inhibieren

(Churchill, L, AG Graham, CK Shih. Selective inhibition of human cyclooxygenase-2 by meloxicam. *Inflammopharmacol.* 4:125-135, 1996).

Gegen diese Selektivität sprechen jedoch die klinischen Ergebnisse, da auch bei der Anwendung von Meloxicam die typischen NSAID-bedingten Unverträglichkeitsreaktionen, wie gastrointestinale und renale Störungen auftreten (Committee on Safety of Medicine/Medicines Control Agency. Meloxicam (Mobic): gastrointestinal and skin reactions. *Current Problems* 24:13, 1998; Gaßner, G, I Stephan, I Schütt-Mast. Beobachtungen zu Nebenwirkungen nach Anwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika beim Hund. *Tierärztl. Pax.* 26(K):119-123, 1998).

Andere NSAIDs, wie Carprofen hemmen die zwei Subtypen von COX mit gleicher Wirkstärke (Vane, JR, RM Botting. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm. Res.* 44:1-10, 1995).

Demzufolge können bei Anwendung derartiger NSAIDs durchaus gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten (Forsyth, SF, WG Guilford, SJ Haslett, J Godfrey. Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs. *J. Small Animal Pract.* 39:421-424, 1998; Tjalve, H. Adverse reactions to veterinary drugs reported in Sweden during 1991-1995. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 20:105-110, 1997)).

Im Falle von Carprofen war es erforderlich, die Angaben zu möglichen Nebenwirkungen insofern zu ändern, daß auch auf mögliche gastrointestinale Unverträglichkeiten (Blutung, Ulkusbildung) hingewiesen werden muß. Auch eine mögliche Beeinträchtigung der renalen Funktion, die eine typische Nebenwirkung von NSAIDs ist, mußte im neuen Beipackzettel von Carprofen erwähnt werden (Veterinary reporting results in product labeling change, USP Quality Review Nr. 63, May 1998).

Bei vielen Analgetika können neben den klassischen gastrointestinalen und renalen Nebenwirkungen auch andere unerwünschte Reaktionen auftreten, die nicht mit der Hemmung des Enzyms COX zu erklären sind. Sie sind substanzspezifisch und treten bei bestimmten Medikamenten auf.

So sind beispielsweise bei Diclofenac, Naproxen, Nimesuli und Piroxicam gelegentlich Leberschäden beobachtet worden (Helfgott SM, et al. Diclofenac-associated hepatotoxicity. JAMA 264:2660-2662, 1990; Andrejak, M, et al. Cross hepatotoxicity between non-steroidal anti-inflammatory drugs. Br. Med. J. 295:180-181, 1987; McCormick, PA, et al. COX-2 inhibitor and fulminant hepatic failure, Lancet 353:40-41, 1990; Paterson D, et al. Piroxicam induced submassive necrosis of the liver. Gut 33:1456-1458, 1992).

Auch bei dem Arylpropionsäure-Derivat Carprofen ist über Hepatotoxizität berichtet worden, wobei auch die Kausalität nachgewiesen werden konnte, da nach dem Absetzen der Carprofen-Therapie bei den meisten Hunden eine komplette Normalisierung der Leber-Werte eintrat (MacPhail, CM, MR Lappin, DJ Meyer, SG Smith, CRL Webster, PJ Armstrong. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. JVMA 212:1895-1901, 1998).

Aufgrund dieser Befunde mußte auch diese nicht-COX-spezifische Nebenwirkung in den neuen Beipackzettel für Carprofen aufgenommen werden (Veterinary reporting results in product labeling change, USP Quality Review Nr. 63, May 1998).

Viele NSAIDs sind razemische Mischungen. Mit Ausnahme von Naproxen sind alle Arylpropionsäure-Derivate derartige Mischungen, daß heißt in den kommerziell erhältlichen Formulierungen sind sowohl das R- als auch das S-Isomer vorhanden. Pharmakologisch-therapeutisch wirksam sind jedoch nur die S-Isomere.

Im Organismus werden jedoch beide Isomere verstoffwechselt und beide Isomere müssen aus dem Körper entfernt werden. Diese zusätzliche Metabolisierung und Elimination des pharmakodynamisch inaktiven Isomers stellt eine erhebliche Belastung für den Organismus dar.

Bei der therapeutischen Anwendung von razemischen Mischungen wird der Organismus mit 50% Ballaststoffen belastet.



Weiterhin können die inaktiven Isomere unter Umständen auch zur Arzneimittel-Interaktionen beitragen (Szelenyi, I, G Geisslinger, E Polymeropoulos, W Paul, M Herbst, K Brune. The real Gordian knot: Racemic mixtures versus pure enantiomers. Drug News & Perspectives 11:139-160, 1998).

Es ist auch bekannt, daß NSAIDs, wie Diclofenac, Aspirin in der Humantherapie unvergleichlich besser verträglich sind als bei Hunden. Untersuchungen haben gezeigt, daß Behandlungen von Hunden mit Diclofenac abgebrochen werden mußten, da Unwohlsein und Erbrechen auftraten (Wigger, u.a., Plasma and tissue kinetics of diclofenac in the dog; Arch Pharmacol; 357; No. 4, Suppl; R5, 1998).

Der Schmerzbehandlung sowie Prävention einer Schmerzchronifizierung bei degenerativen Gelenkerkrankungen von Hunden und Katzen kommt eine immer größere Bedeutung zu.

Insbesondere muß hierbei neben einer guten analgetischen Wirksamkeit des eingesetzten Wirkstoffes das Nebenwirkungspotential gering sein .

Die entsprechenden pharmazeutischen Zubereitungen müssen hierbei in einer für Hunde und Katzen leicht einnehmbaren und geschmacklich gut verträglichen Form vorliegen.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß Flupirtin oder dessen pharmazeutisch verträglichen Salze zur Behandlung von Schmerzen sowie Prävention einer Schmerzchronifizierung bei degenerativen Gelenkerkrankungen bei Hunden und Katzen mit geringem Nebenwirkungspotential eingesetzt werden kann.

Flupirtin wurde bisher noch nicht in der Tiermedizin eingesetzt.

Flupirtin ist ein Triaminopyridin-Derivat mit der chemische Bezeichnung 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-amino-6-(p-fluor-benzylamino)-pyridin.

Es ist ein zentral wirkendes Analgetikum, jedoch ohne Suchtpotential und auch ohne für andere zentrale Analgetika typische Nebenwirkungen wie Verstopfung, Atemdepression, Toleranzentwicklung und Entzugserscheinungen.

Aus der Literatur ist bekannt, daß Flupirtin in der Humantherapie zur Behandlung verschiedener Erkrankungen eingesetzt werden kann.

So verfügt Flupirtin über muskelrelaxierende Eigenschaften, so daß Flupirtin auch für die Behandlung von Muskelverspannungen oder bei Erkrankungen, die auf Muskelverspannungen beruhen, eingesetzt werden kann (DE 40 22 442, US 5 162 346, US 5 284 861).

Desweiteren wurde bei Untersuchungen der muskelrelaxierenden Wirkung von Flupirtin an der Ratte gefunden, daß die Flupirtin auch zur Behandlung von NMDA vermittelten ZNS-Erkrankungen, wie zum Beispiel zerebraler Ischämie, neurodegenerativer Erkrankungen und Epilepsie geeignet ist (DE 43 27 516, US 5 721 258).

In WO 97/17072 wird die Verwendung von Flupirtin zur Behandlung von Erkrankungen des hämatopoetischen Zellsystems, wie AIDS aufgezeigt.

Ebenso konnte nachgewiesen werden, daß Flupirtin zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer unphysiologisch hohen Zellsterberate einhergehen, eingesetzt werden kann (WO 97/49398).

Die Synthese von Flupirtin und dessen pharmazeutisch verwendbaren Salze wird in den Patenten DE 17 95 858, DE 31 33 519 und DE 34 16 609 beschrieben.

Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus von Flupirtin gibt es mehrere Mechanismen, die seine analgetische Wirkung erklären:

1) Flupirtin aktiviert die noradrenergen absteigenden Bahnen im Rückenmark (Nickel, B, Engel, J, Szelenyi, I. Possible involvement of noradrenergic descending pain-modulating pathways in the mode of antinociceptive action of flupirtine, a novel non-opioid analgesic. Agents Actions 23:112-116, 1988; Szelenyi, I., Nickel, B., Borbe, HO, Brune, K. Mode of action of flupirtine in the rat. Br. J. Pharmacol. 97:835-842, 1989).

2) Flupirtin verstärkt die antinoczeptiven GABAerge Mechanismen (Weiser, T, Wienrich M, Szelenyi, I. The amplification of the GABA<sub>A</sub>-response by flupirtine is mediated via the steroid binding site. Arch. Pharmacol. 349(Suppl.):R 383, 1994)

3) In der Literatur gibt es zahlreiche Hinweise darauf, daß die Öffnung der ATP-sensitiven K<sup>+</sup>-Kanäle zur analgetischen Wirkung führt (Asano, T, Iida, H, Dohi, S, Masue, T, Shimonaka, H. Nicorandil, as ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel opener, potentiated morphine analgesie. Jap. J. Anesth. 45:1342-1346, 1996; Robles, LI, Barrios M, Del Pozo E, Dordal, A, Baeyens, JM. Effects of K<sup>+</sup> channel blockers and openers on antinociception induced by agonists of 5-HT<sub>1A</sub> receptors. Eur. J. Pharmacol. 295:181-188, 1996).

Eigene Untersuchungen deuten darauf hin, daß der Wirkstoff Flupirtin bestimmte K<sup>+</sup>-Kanäle öffnet und über diesen Weg seine analgetische Wirkung entfaltet.

4) Neuesten Untersuchungen zufolge öffnet Flupirtin auch die sogenannten spannungsunabhängigen K<sup>+</sup>-Kanäle im zentralen Nervensystem.

Aufgrund dieses Wirkungsmechanismus ist Flupirtin auch in der Lage, die Chronifizierung des Schmerzens zu verhindern (Kornhuber, J. Ein Schmerzmittel, das sich von allen bekannten Analgetika unterscheidet. Med. Woche 64:10, 1999).

Mit hoher Wahrscheinlichkeit kommt die analgetische Wirkung von Flupirtin durch die Kombination der obengenannten Wirkungen zustande. So wurde zum Beispiel gezeigt, daß die Öffnung der zentralen ATP-abhängigen K<sup>+</sup> Kanäle nicht nur per se antinociceptiv wirkt, sondern daß sie auch die noradrenergen absteigenden schmerz-modulierenden Bahnen im Rückenmark aktiviert (Narita, M, Takamori, K, Kawashima, N, Funada, M, Kamei, J, Suzuki, T, Misawa, M, Nagase, H. Activation of central ATP-sensitive potassium channels produces the antinociception and spinal noradrenaline turnover-enhancing effect in mice. Psychopharmacol. 113:11-14, 1993).

Der Wirkungsmechanismus von Flupirtin unterscheidet sich damit eindeutig von dem der sogenannten peripheren Analgetika wie Aspirin, Ibuprofen, Diclofenac, die über die Hemmung der Cyclooxygenase ihre analgetische Wirkung entfalten. Da durch Flupirtin die Prostaglandinsynthese nicht gehemmt wird, erfolgt auch keine Schädigung der gastrointestinalen Schleimhäute. Auch die renale Funktion wird durch Flupirtin nicht beeinträchtigt. In chronischen toxikologischen Untersuchungen (6-12 Monate) wurden keine Hinweise auf eine leberschädigende Wirkung gefunden.

Experimentell wurde die analgetische Wirkung von Flupirtin an wachen Hunden untersucht.

In Narkose wurde den Tieren ein Silberdraht in die Zahnpulpa (2. molarer Zahn) eingesetzt und fixiert. Anschließend wurden die Tiere trainiert, um sich an das Personal zu gewöhnen. Eine Woche nach dem Implantieren des Silberdrahtes wurden die Tiere in Versuch genommen. Der Silberdraht wurde mit einem Impulsgenerator verbunden, mit dessen Hilfe die Stromstärke stufenlos reguliert werden konnte.

Flupirtin wurde den Hunden in einer Kapsel oral verabreicht. 30 Minuten später wurde die Stromstärke mit kontinuierlicher Geschwindigkeit hochgefahren.

Beim ersten Zeichen der Schmerzempfindung wurde der Stromgenerator sofort ausgeschaltet. Die Stromstärke, die beim ersten Zeichen des Schmerzens beobachtet wurde, galt als Schmerzschwelle. Als Zeichen der Schmerzempfindung galten Symptome wie Salivation, Lecken der Lippen, Zucken mit der Gesichtsmuskulatur.

Wenn Flupirtin intravenös gegeben wurde, erfolgte die Messung der Schmerzschwelle 10 min nach der Substanzgabe.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1:

Substanzen	ID <sub>50</sub> in mg/kg nach oraler Gabe	ID <sub>50</sub> in mg/kg nach intravenöser Gabe
Flupirtin	3,5	0,7
Ibuprofen	18	n.u.
Diclofenac	7,8	n.u.
Buprenorphin	1,2	0,08

n.u.: nicht untersucht

Hinsichtlich der analgetischen Wirkstärke ist Flupirtin bei Hunden sowohl Ibuprofen als auch Diclofenac deutlich überlegen.

Buprenorphin ist ein sehr stark wirksames Analgetikum mit einer sehr geringen oralen Bioverfügbarkeit und gehört zu den klassischen Morphin-Derivaten. Deshalb ist es nicht überraschend, daß Buprenorphin nach intravenöser Gabe erheblich stärker analgetisch wirkte, als Flupirtin.

Jedoch war die analgetische Wirkung von Flupirtin nach oraler Gabe vergleichbar mit der von Buprenorphin.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Flupirtin in Hunden ein sehr starkes analgetisches Potential besitzt. Aufgrund des Wirkungsmechanismus und der vorliegenden toxikologischen Ergebnisse ist eine gastrointestinale, renale oder hepatische Schädigung bei akuter oder Langzeit-Anwendung nicht zu erwarten.

Flupirtin kann zur Schmerzbehandlung bei degenerativen Erkrankungen bei Hunden und Katzen vorzugsweise oral, parenteral oder rektal verabreicht werden. Geeignete Darreichungsformen können sein: Granulate, Pellets, Kapsel, Mikrokapseln, Dragees, Filmtablette, Kautablette, Retardtablette, Zweischichttabletten, Retardkapseln, Bolus, Pulver, Zäpfchen oder Injektionslösungen.

Von Vorteil können hierbei Tablettenformulierungen mit einfacher oder doppelter Bruchkerbe sein, um die individuell benötigte Menge den Tieren besser applizieren zu können.

Zur Akzeptanzsteigerung der oralen Darreichungsformen für Hunde und Katzen können Geschmacksverbesserer, wie Trigarol Digest P (Haarmann & Reimer GmbH) oder künstliche Fleischgeschmacksstoffe, beispielsweise bestehend aus pflanzlichen Protein und Öl von Sojabohnen und getrocknetem Schweineleberpulver zu Anteilen zwischen 5 - 10 % dem Tablettengranulat zugesetzt werden.

Bei oralen Darreichungsformen kann beispielsweise die Einzeldosierung für Flupirtin-Maleat 0,1 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 1 bis 5 mg/kg betragen.

So können Kapseln, die 100 mg Flupirtin-Maleat enthalten zwei bis dreimal täglich verabreicht werden.

Die maximale Tagesdosis sollte hierbei 600 mg nicht überschreiten.

Suppositorien können als Einzeldosis 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 2,5 bis 7,5 mg/kg Flupirtin-Maleat enthalten. Zum Beispiel können Zäpfchen mit einer Dosierung von 100 bis 300 mg Flupirtin-Maleat zwei bis dreimal täglich verabreicht werden.

Die maximale Tagesdosis sollte nicht mehr als 900 mg betragen.

Parenterale Darreichungsformen, vorzugsweise Injektionslösungen zur intramuskulären Applikation, enthalten vorzugsweise 1,5 bis 5 mg/kg Flupirtin-Gluconat (wegen der besseren lokalen Verträglichkeit).

Zum Beispiel können Ampullen mit 164,5 mg Flupirtin-Gluconat in 3 ml Lösung einmal täglich verabreicht werden.

### **Beispiele**

#### **Flupirtin-Tablette mit doppelter Bruchkerbe:**

10 kg 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin-mealeat werden mit 2,5 kg Calciumhydrogenphosphat und 2,5 kg Maisstärke gemischt und die Mischung mit einer Lösung von 1 kg Polyvinylpyrrolidon in 4 kg demineralisiertem Wasser in bekannter Weise granuliert. Nach Zumischen von 1,3 kg Maisstärke, 2 kg mikrokristalliner Cellulose, 0,6 kg Magnesiumstearat und 0,1 kg hochdispersem Siliciumdioxid sowie 1,5 kg Geschmacksverbesserer Trigarol Digest P werden Tabletten mit einem Gewicht von 200 mg, einem Durchmesser von 9 mm und einem Wölbungsradius von 10 mm mit doppelter Bruchkerbe gepresst.

Die Bruchfestigkeit der Tabletten beträgt 80 N bis 100 N (Schleuniger-Bruchfestigtester). Die Zerfallzeit nach DAB 8 beträgt 5 Minuten. Jede Tablette enthält 100 mg Wirkstoff.

#### **Flupirtin-Kapseln**

Analog der zuvor beschriebenen Herstellungsweise für Tabletten wird eine Kapselfüllung hergestellt, die in Hartgelatine-Kapseln der passenden Größe

abgefüllt wird. Füllmenge pro Kapsel: 200 mg.

Eine Kapsel enthält 100 mg Wirkstoff.

### **Flupirtin-Injektionslösung**

Der Herstellungsgang gilt für einen Ansatz zu 20 Liter (= 6500 Ampullen):

Herstellungsgang:

1. 10,0 l Wasser werden auf 70°C erwärmt und nach Zugabe von 1562,0 g Gluconsäure-delta-Lacton wird die Lösung eine Stunde bei 70°C belassen. Die Lösung wird dabei mit Stickstoff begast.
2. In Lösung 1 werden 8000,0 g Polyethylenglykol Molekulargewicht 380 bis 420 eingewogen und die Lösung unter Stickstoffbegasung auf 70°C erwärmt.
3. 30,0 g Natriumdisulfit werden in 500,0 ml mit Stickstoff begastem Wasser gelöst.
4. Lösung 3 wird zu Lösung 2 gegeben.
5. 666,6 g Flupirtin-Base werden durch ein Sieb mit der Maschenweite 0,3 mm gesiebt und in Lösung 4 unter intensiver Stickstoffbegasung gelöst.
6. Lösung 5 wird abgekühlt und ad 20 Liter mit Stickstoff begastem Wasser aufgefüllt.
7. Lösung 6 wird durch ein Membranfilter der Porenweite 0,2 µm mit Glasfaservorfilter steril filtriert.



8. Inprozesskontrolle: Messung des Sauerstoffgehaltes von Lösung 7 mittels Sauerstoffelektrode. Messung des pH-Wertes von Lösung 7.

Lösung 7 wird unter aseptischen Bedingungen sowie unter Stickstoffbegasung in farblose Ampullen, Inhalt 3 ml, abgefüllt.

Eine Ampulle enthält 164,5 mg Flupirtin-Gluconat in 3 ml Lösung.

Gemäß der vorliegenden Erfindung kann Flupirtin oder dessen pharmazeutisch verwendbaren Salze auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Schmerzbehandlung bei degenerativen Gelenkerkrankungen von Hunden und Katzen eingesetzt werden.

Hierbei können folgende Kombinationen vorteilhafterweise eingesetzt werden:

- \* Flupirtin in Kombination mit Entzündungshemmern, insbesondere mit selektiven COX-2-Hemmern, wie Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib und Parecoxib um eine Wirkungspotenzierung zu erreichen.
- \* Flupirtin in Kombination mit anderen zentral wirksamen Analgetika wie Nefopam, Tramadol, Nalbuphin, Dextropropoxyphen
- \* Flupirtin in Kombination mit Metamizol
- \* Flupirtin in Kombination mit Chloroquin, Hydroxychloroquin, Methotrexat, Penicillamin, Ademetionin, Sulfasalazin,  $\beta$ -Sitosterin, Thiamin, Cyanocobalamin, Pyridoxin
- \* Flupirtin in Kombination mit Steroiden, wie Prednisolon, Methylprednisolon
- \* Flupirtin in Kombination mit den chondroprotektiven Substanzen, wie Chondroitin, Glukosamin und polysulfatiertes Glycosaminglykan
- \* Flupirtin in Kombination mit  $\text{TNF}\alpha$  - Rezeptoren
- \* Flupirtin in Kombination mit Pflanzenextrakten, wie Teufelskrallenwurzel, Brennesselblätter, Guajakholz, Weiderinde, Arnica

**Patentansprüche**

1. Verwendung von Flupirtin oder dessen therapeutisch verwendbaren Salze zur Behandlung von Schmerzen sowie zur Prävention einer Schmerzchronifizierung bei degenerativen Gelenkerkrankungen von Hunden und Katzen, die mit Entzündungen einhergehen können.
2. Verwendung von Flupirtin oder dessen therapeutisch verwendbaren Salze zur Behandlung von Schmerzen bei Hüftgelenkdysplasie von Hunden und Katzen.
3. Verwendung von Flupirtin oder dessen therapeutisch verwendbaren Salze zur Behandlung von Schmerzen bei Patelle-Luxation von Hunden und Katzen.
4. Verwendung von Flupirtin oder dessen therapeutisch verwendbaren Salze zur Behandlung von Schmerzen bei Dackellähme von Hunden und Katzen.
5. Verwendung von Flupirtin oder dessen therapeutisch verwendbaren Salze zur Behandlung von Schmerzen beim Cauda-equina-Syndrom von Hunden und Katzen.
6. Verwendung von Flupirtin oder dessen therapeutisch verwendbaren Salze nach einem der Ansprüche 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung neben Flupirtin übliche pharmazeutische Träger-und/oder Hilfsstoffe enthalten.

7. Verwendung von Flupirtin oder dessen therapeutisch verwendbaren Salze nach Anspruch 6 dadurch gekennzeichnet, daß die orale Zubereitung Geschmacksverbesserer enthalten.
8. Verwendung von Flupirtin oder dessen therapeutisch verwendbaren Salze nach den Ansprüchen 6 und 7 dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung in Form von Granulaten, Tabletten, Kapseln, Bolus, Pulver, Zäpfchen oder Injektionslösung verabreicht werden.
9. Verwendung von Flupirtin oder dessen therapeutisch verwendbaren Salze nach Anspruch 8 dadurch gekennzeichnet, daß die Tabletten in Form von Filmtabletten, Kautabletten, Zweischichttabletten oder Retardtabletten verabreicht werden.
10. Verwendung von Flupirtin oder dessen therapeutisch verwendbaren Salze nach Anspruch 8 dadurch gekennzeichnet, daß die Tabletten vorteilhafterweise doppelte oder einfache Bruchkerben enthalten.
11. Verwendung von Flupirtin oder dessen therapeutisch verwendbaren Salze gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Entzündungshemmern, insbesondere mit selektiven COX-2-Hemmern, wie Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib und Parecoxib.
12. Verwendung von Flupirtin oder dessen therapeutisch verwendbaren Salze gemäß Anspruch 1 in Kombination mit anderen zentral wirksamen Analgetika, wie Nefopam, Tramadol, Nalbuphin oder Dextropropoxyphen.

13. Verwendung von Flupirtin oder dessen therapeutisch verwendbaren Salze gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Metamizol.
14. Verwendung von Flupirtin oder dessen therapeutisch verwendbaren Salze gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Antirheumatika, wie Chloroquin, Hydroxychloroquin, Methotrexat, Penicillamin, Ademetionin, Sulfasalazin oder  $\beta$ -Sitosterin
15. Verwendung von Flupirtin oder dessen therapeutisch verwendbaren Salze gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Vitamin B, wie Thiamin, Cyanocobalamin, Pyridoxin.
16. Verwendung von Flupirtin oder dessen therapeutisch verwendbaren Salze gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Steroiden, wie Prednisolone.
17. Verwendung von Flupirtin oder dessen therapeutisch verwendbaren Salze gemäß Anspruch 1 in Kombination mit chondroprotektiven Substanzen, wie Chondroitin, Glukosamin oder polysulfatiertes Glycosaminglykan.
18. Verwendung von Flupirtin oder dessen therapeutisch verwendbaren Salze gemäß Anspruch 1 in Kombination mit  $\text{TNF}\alpha$  - Rezeptoren.
19. Verwendung von Flupirtin oder dessen therapeutisch verwendbaren Salze gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Pflanzenextrakten, wie Teufelskrallenwurzel, Brennesselblätter, Guajakholz, Weiderinde, Arnica